

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-227818

(43)Date of publication of application : 21.12.1984

(51)Int.Cl.

A61K 9/06  
// A61K 31/405  
A61K 31/405  
C07D209/28

(21)Application number : 58-103383

(71)Applicant : MITSUBISHI CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 09.06.1983

(72)Inventor : OBUCHI KUNIHICO  
ODA KOICHIRO  
TASHIRO HIROYUKI

## (54) GEL OINTMENT

### (57)Abstract:

PURPOSE: To provide a gel ointment containing indomethacin, glycerol, a monohydric or dihydric alcohol, a gelling agent and water, and having high solubility and stability.

CONSTITUTION: The objective gel ointment contains 0.05W5wt% of indomethacin, 1W30wt% of glycerol, 30W70wt% of a monohydric or dihydric alcohol, 0.5W5wt% of a gelling agent (e.g. carboxyvinyl polymer, methyl cellulose, etc.) and the remaining part of water. Indomethacin is used widely as a non-steroidal anti-inflammatory and analgesic agent, however, it has poor solubility in water, and its stability is sensitive to the kind of the substrate. The solubility of indomethacin is improved in the present gel ointment, and the ointment keeps firm gel property, prevents the crystal precipitation and discoloration of indomethacin for a long period, and exhibits high stability. Accordingly, the drug action of indomethacin can be developed stably.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**BEST AVAILABLE COPY**

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—227818

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>

A 61 K 9/06

// A 61 K 31/405

C 07 D 209/28

識別記号

AAH

ABE

庁内整理番号

7043—4C

7132—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)12月21日

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑭ ゲル状軟膏剤

番地三菱化成工業株式会社鹿島  
工場内

⑯ 特 願 昭58—103383

⑯ 発 明 者 田代浩之

⑯ 出 願 昭58(1983)6月9日

茨城県鹿島郡波崎町大字砂山14

⑯ 発 明 者 大淵国彦

番地三菱化成工業株式会社鹿島

茨城県鹿島郡波崎町大字砂山14

工場内

番地三菱化成工業株式会社鹿島

⑯ 出 願 人 三菱化成工業株式会社

工場内

東京都千代田区丸の内2丁目5

⑯ 発 明 者 小田晃一郎

番2号

茨城県鹿島郡波崎町大字砂山14

⑯ 代 理 人 弁理士 長谷川一 外1名

明 細 書

1 発明の名称 ゲル状軟膏剤

2 特許請求の範囲

- (1) a) インドメタシン0.05～5重量%、  
b) グリセリン1～30重量%、c) 1価又は2価のアルコール類30～70重量%、  
d) ゲル化剤0.5～5重量%、及びe) 水を含有してなるゲル状軟膏剤。

3 発明の詳細な説明

本発明は、インドメタシンを有効成分とするゲル状軟膏剤に関する。

インドメタシンは、非ステロイド性の消炎鎮痛剤として広く用いられているが、インドメタシンは、周知のごとく、水に対する溶解性が小さく、また、基剤の選択によりその安定性も左右されるという欠点を有する。

本発明の目的は、このインドメタシンを均一に溶解させ、安定なゲル状とした軟膏剤を提供することにある。その要旨は、a) インドメタ

シン0.05～5重量%、b) グリセリン1～30重量%、c) 1価又は2価のアルコール類30～70重量%、d) ゲル化剤0.5～5重量%、及びe) 水を含有してなるゲル状軟膏剤にある。

以下、本発明を詳細に説明する。

まず、本発明において使用される1価又は2価のアルコールとしては、エタノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

ゲル化剤としては、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられるが、特にカルボキシビニルポリマーが好適に使用される。

なお、カルボキシビニルポリマーとしては、例えば、“ハイビスワコール/04”（商品名、和光純薬工業株式会社製）、“カーボポール940”（商品名、グンドリツケミカル社製）

等が使用される。

本発明の所期の溶解性、安定性を達成するためインドメタシンの配合量は、軟膏剤中の0.05～5重量%、好ましくは0.1～3重量%であり、グリセリンは1～30重量%好ましくは5～20重量%、1価又は2価のアルコールは30～70重量%、好ましくは35～55重量%、ゲル化剤は0.5～5重量%好ましくは1～3重量%程度から選択される。

本発明に係る軟膏剤は、さらに脂肪酸エステル類及び／又は非イオン性界面活性剤を、1～20重量%となるように配合することにより、溶解性をさらに向上させることができるので好適である。この場合、上記アルコール類の配合量をその量だけ少なくすることができる。脂肪酸エステル類としては、炭素数4～12のモノ又はジカルボン酸の炭素数1～5のアルコールエステルが挙げられ、例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、セバチン酸のアルコールエステルが好適に使用される。非イオン性界面活性剤と

しては、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルが挙げられ、例えば、“ニツコールTO-10” “ニツコールBO-10TX” “ニツコールNP-20”（以上、商品名、日光ケミカルズ社製）が好適に使用される。

本発明に係る軟膏剤の調製方法は、特に制限されないが、たとえば、インドメタシンをグリセリン及びアルコール類（場合により、さらに脂肪酸エステル類及び／又は非イオン性界面活性剤）と配合し、一方ゲル化剤及び水を配合し、これらを混合することによつて調製する方法が好適に採用される。この場合、軟膏剤のpHは、4.5～6.5の範囲に調整することが好ましい。pHの調整には、通常酸としては、乳酸、クエン酸、ホウ酸、酒石酸、塩酸として苛性ソーダ、苛性カリ、ホウ砂、リン酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等が用いられる。

本発明に係る軟膏剤は、さらに、必要に応じて抗酸化剤、殺菌剤、ビタミン類等の当業界で常用される添加物を配合することができる。上記酸化剤としては、水溶性のものが好適であり、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、システイン、チオグリセロール等が挙げられるが、特に亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウムが好適に使用される。

本発明に係るゲル状軟膏剤は、インドメタシンの溶解性が改良され、かつ、強固なゲル性を保持しており、長期にわたりインドメタシンの結晶析出や着色変化が認められず良好な安定性を示すので、安定したインドメタシンの薬効を発現することができる。

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明は、その要旨を越えない限り、以下の実施例により限定されるものではない。  
実施例1

① インドメタシン 1.0 g

② エタノール 40.0 g  
③ グリセリン 10.0 g  
④ アジピン酸ジイソプロピル 2.0 g  
⑤ ポリオキシエチレンソルビタン 1.5 g

脂肪酸エステル（“ニツコール  
TO-10”日光ケミカルズ社製）

⑥ カルボキシビニルポリマー 1.5 g  
（“ハイビスワコー104”  
和光純薬工業特製）

⑦ ジイソプロパノールアミン 1.2 g

⑧ 亜硫酸水素ナトリウム 0.05 g

⑨ 精製水 合計100 gとする量  
上記配合割合の軟膏を下記ステップからなる方法で製造する。

A 上記①を50°～60°で上記②、③、④  
および⑥の混合物に攪拌溶解する。

B 上記⑥を水30 gに膨潤させる。

C 上記ステップBで得られた混合物を上記ステップAで得られた混合物に添加し、均一になるまで攪拌する。

D 上記⑦を水2.0gに溶解し、上記ステップCで得られた混合物に添加したのち残量の水および上記⑥を加え全体が均一になる迄攪拌する。

## 実施例2

①	インドメタシン	0.5g
②	エタノール	35.0g
③	グリセリン	8.0g
④	ポリエチレングリコール400	1.0g
⑤	ポリオキシエチレンアルキルエーテル("ニツコールB0-10TX" 日光ケミカルズ社製)	1.5g
⑥	カルボキシビニルポリマー("カルボポール940"グッドリッチケミカル社製)	1.0g
⑦	ヒドロキシプロピルセルロース	1.0g
⑧	ジイソプロパノールアミン	1.1g
⑨	亜硫酸水素ナトリウム	0.05g
⑩	精製水	合計100gとする量

上記配合割合の軟膏を以下のステップからなる

方法で製造する。

- A 上記①を50°~60°Cで上記②、③、④および⑤の混合物に攪拌溶解する。
- B 上記⑥および⑦を、水40gに膨潤させる。
- C 上記ステップBで得られた混合物を上記ステップAで得られた混合物に添加し、均一になるまで攪拌する。
- D 上記⑧を水2.0gに溶解し、上記ステップCで得られた混合物に添加したのち残量の水および上記⑨を加え全体が均一になるまで攪拌する。

## 実施例3

①	インドメタシン	2.0g
②	エタノール	45.0g
③	グリセリン	5.0g
④	アジピン酸ジイソプロピル	10.0g
⑤	ポリオキシエチレンアルキルエーテル("ニツコールNP-20" 日光ケミカルズ社製)	2.0g

⑥	カルボキシビニルポリマー("ハイビスワコー104" 和光純薬工業株式会社製)	1.5g
⑦	ジイソプロパノールアミン	1.28g
⑧	亜硫酸水素ナトリウム	0.05g
⑨	精製水	合計100gとする量

上記配合割合の軟膏を以下のステップからなる方法で製造する。

- A 上記①を50°~60°Cで上記②、③、④および⑤の混合物に攪拌溶解する。
- B 上記⑥を、水28gに膨潤させる。
- C 上記ステップBで得られた混合物を上記ステップAで得られた混合物に添加し、均一になるまで攪拌する。
- D 上記⑦を水2.0gに溶解し上記ステップCで得られた混合物に添加したのち残量の水および上記⑧を加え全体が均一になる迄攪拌する。

## 試験例

上記実施例1~3にて調製した軟膏をそれぞれ

れガラス製容器に詰め、安定性確認のため、25°Cおよび5°Cにて6ヶ月間保存した。6ヶ月保存後外観検査を実施したところ、5°C保存品および25°C保存品ともに結晶析出や着色変化等の外見上の変化は全く認められなかった。

出願人 三菱化成工業株式会社  
代理人 弁理士 長谷川 一  
ほか1名